

Розенфельд А.С., Бобылева Т.А.

ГОУ ВПО «Российский государственный профессионально-педагогический университет» (РГППУ), г. Екатеринбург

КЛЮЧЕВЫЕ ЦИТОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ЗДОРОВЬЕ И ДОЛГОЛЕТИЕ ЧЕЛОВЕКА

В представленной работе мы попытаемся разобраться в балансе действующих на организм факторов, от которых в конечном итоге зависят как продолжительность, так и качество жизни.

Биологические молекулы, составляющие основу организма, высоко лабильны и в процессе жизнедеятельности постоянно подвергаются деструктивным воздействиям, в первую очередь со стороны активных форм кислорода (АФК). Еще более лабильны надмолекулярные образования, формирующие мембраны, ферментные комплексы, структуры ядра. Повреждения подобных структур в процессе жизни является естественным процессом и это повышает энтропию системы, приближая организм к смерти. Существующие в клетках репарационные системы восстанавливают поврежденные участки, затрачивая при этом химическую энергию АТФ или других макроэргов вырабатываемых в клетках. Такие процессы поднимают планку выживаемости организма. Старение организма начинается тогда, когда существующий баланс между репарационными и деструктивными процессами смещается в сторону последних. В настоящее время продолжаются споры по точной дате начала старения. Достаточно различные и множественные его признаки проявляются в возрасте 30 – 35 лет. В среднем возрасте такие признаки прогрессируют относительно медленно, но чем старше становится человек, тем сильнее нарушается равновесие между деструктивными и репарационными процессами, тем быстрее организм приближается к своему естественному концу.

Известно, что продолжительность жизни ограничена генетически. Она допустима в пределах 50 циклов деления клеток, находящихся в предмитотическом состоянии, то есть сохраняющим возможность делиться. Однако даже долгожители полностью не используют отведенные для нас сроки жизни. В исторически обозримом периоде показатели средних, так и предельных сроков жизни непрерывно поднимались. В одном из псалмов Давида, который можно рассматривать в качестве одного из наиболее ранних геронтологических наблюдений, упоминалось о восьмидесяти годах жизни человека. В геронтологических трудах двадцатилетней давности возрастная планка была поднята до 100 лет. Современные геронтологи склонны считать предельным сроком жизни человека 120 лет. Переходя к реальной продолжительности жизни, в глаза бросается очень широкий возрастной диапазон ухода людей из жизни. Хотя всем людям отпущены примерно одинаковые возможности (исключая случаи генетических аномалий, когда

смерть наступает до 20 лет, и несчастные случаи), однако, не все этими возможностями разумно пользуются.

На продолжительность жизни каждого человека влияет огромное число факторов объективной и субъективной природы, включая пол субъекта. Особое значение имеют социально-экономические факторы жизни. В экономически развитых государствах продолжительность жизни примерно на 20 – 40 лет больше, чем в развивающихся странах. Сейчас во всем мире особый интерес вызывает влияние факторов окружающей среды на человека.

Начавшаяся в XVIII веке промышленная революция привела к невиданному по масштабам воздействию на окружающую среду продуктов жизнедеятельности человека. О возможных масштабах экологических катастроф можно судить по двум примерам, один из которых прогнозируется, а другой уже стал достоянием истории. В верхних слоях атмосферы находится озоновый слой, защищающий планету Земля от жестких лучей ультрафиолетового спектра. Однако недавно ученые забили тревогу, обнаружив в полярных зонах постоянно растущие дыры в озоновом слое. С разрастанием таких дыр поверхность Земли подвергнется воздействию жесткого ультрафиолета, возможные последствия которого трудно представить.

При исключительной значимости влияния окружающей среды на здоровье и продолжительность жизни человека, все же большинство исследователей на первое место выдвигают влияние его образа жизни. В опубликованном в конце восьмидесятых годов обзоре Научного комитета при ООН об опасности для здоровья жителей США различных видов их деятельности, не связанных с работой, на первое место было отнесено курение. Именно в результате этой пагубной привычке повышается опасность возникновения атеросклероза, так как нарушается метаболизм липопротеинов очень низкой плотности, что способствует возникновению атеросклеротических бляшек. Одной из возможных причин развития сосудистых патологий является никотин при вдыхании которого ингибируется синтез простациклина, что благоприятствует агрегации тромбоцитов в коронарном русле, ведет к повышению давления крови, нарушению кровоснабжения периферических тканей, возникновению в них гипоксии. Кроме никотина, в состав табачного дыма входят токсичные для гемоглобина и ферментов дыхательной цепи окись углерода, смолы, канцерогенные элементы (никель, хром, кадмий, мышьяк) и органические продукты (бензопирен, нитрозоамины). Многие составляющие табачного дыма повышают риск появления онкологических заболеваний.

В 1980 г. в США от рака умерло свыше 400 тысяч человек. У четверти умерших был зафиксирован рак легких. На втором месте по числу умерших от рака оказались люди, имеющие опухоли толстой и прямой кишки. Их число составило 52 тысячи человек. Основной причиной возникновения таких форм рака является избыточное употребление мясной пищи. Особенно вредно

употреблять жареное или копчёное мясо, содержащее избыточное количество канцерогенов, образующихся в результате обработки пищи дымом. Другой вредной привычкой, наносящей непоправимый ущерб здоровью, является употребление крепких алкогольных напитков. Данные медицинской статистики показывают, что вероятность возникновения рака пищевода у злоупотребляющих алкоголем людей в 17 раз выше, чем у непьющих. Систематическое употребление пива способствует возникновению рака прямой кишки, а излишнее употребление кофе повышает вероятность появления рака мочевого пузыря. Как выяснилось, кофеин обладает мутагенными свойствами.

Ежедневно в рационе каждого человека должно содержаться определённое количество белков, причём полезнее получать необходимые белки, используя в пищу рыбу, чем мясо. Особенно полезно употребление морской рыбы, содержащей в своей составе особые полиненасыщенные жирные кислоты, не встречающиеся в животной и растительной пище: эйкозапентаеновую и докогексаеновую кислоты. Последние, вместе с арахидоновой кислотой, содержащейся в мясных продуктах, являются субстратами для образования эйкозаноидов. Эйкозаноиды участвуют в регуляции многих физиологических процессов, включая кровяное давление, иммунный ответ, свёртывание крови, воспалительную реакцию, болевой синдром. Эти продукты образуются в результате активации ферментов циклооксигеназного пути, приводящих к синтезу простагландинов, тромбоксанов (ПГ и Тх), и ферментов липоксигеназного пути. Всегда параллельно образуются несколько эйкозаноидов, обладающих полярными свойствами. Одни из них условно можно назвать «хорошими» и они способствуют снижению давления крови, предотвращают её свёртывание, уменьшают воспалительную реакцию и болевой синдром, повышают иммунный ответ организма. «Плохие» действуют в противоположном направлении. Реакция организма зависит от баланса между «хорошими» и «плохими» эйкозаноидами. При использовании мясной пищи в ответ на интенсификацию перекисного окисления липидов в организме происходит синтез тромбоксана (ТхА₂), относящегося к «плохим» эйкозаноидам, поскольку он вызывает агрегацию тромбоцитов и тем самым увеличивает вязкость крови, что способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В случае рыбной диеты синтезируется другой тромбоксан (ТхА₃), который не влияет на свёртываемость крови и может быть отнесён к «хорошим» эйкозаноидам. Широкое использование японцами морской рыбы, по-видимому, является главной причиной необычно низкой заболеваемости сердечно-сосудистой системы.

Древние врачи утверждали, что болезни человека являются результатом его невежества. Действительно, большинство заболеваний в той или иной мере связаны с наличием вредных привычек, нездоровым образом жизни, нарушением чередования работы и отдыха, неправильным питанием,

эмоциональными перегрузками. Человеческий организм, несмотря на кажущуюся его хрупкость, в определённом возрасте является достаточно устойчивой системой, способной быстро адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды. Пока адаптационные механизмы работают достаточно эффективно, в тканях поддерживается постоянство состава внутренней среды и человек здоров. Однако, со временем, адаптационные механизмы начинают давать сбой и тогда возникают проблемы со здоровьем. Очень важны профилактические меры, направленные на максимальное отдаление наступления старости. Исключительная их эффективность подтверждается опытом экономически развитых государств, где ценность собственного здоровья осознала подавляющая часть населения, а последствия здорового образа жизни превзошли все ожидания.

Все патологические процессы сопровождаются повреждением в первую очередь мембран. Ведущую роль в этом случае играют активные формы кислорода, главной мишенью для которых являются полиненасыщенные жирные кислоты, входящих в состав всех биологических мембран. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов ведет к нарушению барьерных функций мембран, что сопровождается усилением пассивной диффузии ионов, по градиенту их концентраций. Особое значение имеет повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} . В условиях гомеостаза в цитоплазме поддерживается низкая концентрация данного иона (около 10^{-7} М). Во внеклеточной жидкости содержание ионов на 3 – 4 порядка выше, чем в цитоплазме. Основные количества внутриклеточного Ca^{2+} депонированы в митохондриях и эндо-плазматическом ретикулуме. Повреждение как клеточной мембраны, так и мембран органелл ведёт к повышению содержания ионов в цитоплазме, что сопровождается интенсификацией работы Ca^{2+} -зависимых ферментов и сопровождается дальнейшим отклонением внутриклеточного метаболизма от нормы. В том числе интенсифицируется синтез эйкозаноидов, запускаемый с помощью активации метаболизма полиненасыщенных жирных кислот, что приводит к разнообразным, иногда трудно предсказуемым последствиям для организма.

Важно отметить, что нарушение Ca^{2+} -зависимого метаболизма клеток и интенсификация синтеза эйкозаноидов являются одними из наиболее существенных в реализации неспецифических биохимических проявлений заболеваний. Механизм, используемый клетками для регулирования содержания эйкозаноидов и интенсификации протекающих в цитоплазме Ca^{2+} -зависимых процессов, заключается в поддержании необходимого уровня активных форм кислорода в ткани с помощью системы антиоксидантной защиты. В условиях окислительного стресса, когда интенсифицируются процессы генерации активных форм кислорода, происходит истощение системы антиоксидантной защиты, и только после этого начинают преобладать деструктивные процессы, приводящие к повреждению мембран, белков, ядерного материала. На термодинамическом

уровне это соответствует росту энтропии системы, а на физиологическом уровне означает ускоренное старение организма.

Значение антиоксидантов в существовании любого биологического объекта трудно переоценить. Стабильное существование белков, липидов, нуклеиновых кислот, то есть основных составляющих элементов любой клетки, в присутствии кислорода невозможно. Будучи сильным окислителем, последний участвует в окислительной модификации всех клеточных элементов. Присутствие в атмосфере кислорода необходимо для жизни, но в тоже время создаёт реальную угрозу для существования любых форм жизни на Земле. И только две удивительных системы, неизменно присутствующие на любых уровнях организации живой материи, обеспечивают возможность её выживания в окружении токсичного кислорода. Обе системы имеют фундаментальное значение для каждого организма. Эффективная их работа отвечает здоровью, а нарушение их деятельности ведёт к болезням и смерти.

Первая из упомянутых систем является системой антиоксидантной защиты. Именно она является основной линией обороны, защищающей органические молекулы биообъектов от повреждающего воздействия кислорода.

Однако избыточное употребление антиоксидантов особенно витаминов А и Е, даёт обратный эффект. Антиоксиданты сами становятся донорами свободных радикалов, тем самым, усиливают тканевое повреждение.

Сегодня, спустя полвека после начала антиоксидантного бума, стало понятно, что научные аспекты клинического применения антиоксидантов были плохо подготовлены, а применяемые антиоксиданты первого поколения имели много недостатков. Стало известно, что применяемые антиоксиданты самопроизвольно окисляются кислородом воздуха, поэтому одни врачи, работающие со свежеприготовленным препаратом, отмечали антиоксидантный эффект, а другие при работе со старым препаратом отмечали прямо противоположный результат.

Понадобились десятилетия кропотливой работы, чтобы разобраться в допущенных ошибках и вновь вернуться к идее антиоксидантной терапии, что особенно эффективно при тяжелых экологических ситуациях, при лечении рака, диабета, печени, сердечно-сосудистой и бронхо-лёгочной систем, и т.д. При этом в тканях поддерживается определённый уровень перекисного окисления липидов с помощью системы, работающей по принципу замкнутого круга. Основными компонентами такой системы являются наработка в биомембранах активных форм кислорода, которые изменяют процесс перекисного окисления липидов, состав фосфолипидов, а соответственно структуру и заряд мембран. [1].

В обычных условиях все перечисленные параметры взаимосвязаны и изменение одного из них влечёт изменение остальных. К примеру, при снижении величины мембранного потенциала увеличивается скорость генерации активных форм кислорода в биомембранах, что влечёт за собой

обогащение фосфолипидного состава фрагментами, в которых уже преобладают насыщенные жирные кислоты. Снижение в мембранах содержания полиненасыщенных жирных кислот – основного субстрата перекисного окисления – ведёт к уменьшению скорости генерации активных форм кислорода и восстановлению величины мембранного потенциала. Таким образом, в биологических мембранах постоянно происходят автоколебательные процессы, поддерживающие равновесие между составом и зарядом биомембран, а также скоростью генерации в них активных форм кислорода. В этой связи мембрана выступает в роли регулятора клеточного метаболизма и ее повреждение за счёт интенсификации процессов перекисного окисления липидов, выходящих за пределы физиологической нормы, приводит к нарушению клеточного метаболизма, то есть к появлению патологического состояния. Возникновение такого состояния означает, что первая линия обороны, обеспечивающая с помощью системы антиоксидантной защиты гомеостаза клеток, прорвана.

Вторая линия обороны, препятствующая нарушению состояния гомеостаза в клетках, является репарационная система. Её функцией является устранение возникших в клетке дефектов, связанных с повреждением ядерного материала, мембран или белков. Мы коснёмся лишь энергетического аспекта репарационных процессов, так как все они являются энергозависимыми, а соответственно скоординированы с работой митохондрий, обеспечивающих поставку АТФ. При восстановлении поврежденных собственных структур. Возникает ситуация, когда имеющийся энергетический запрос не может быть полностью удовлетворён. В этом случае все митохондрии работают на износ и создаются условия для их массовой гибели. Наступающий энергетический дефицит неизбежно сопровождается включением механизма гликолиза, что ведет к метаболическому закислению содержимого цитоплазмы, дезорганизации работы многих ферментов, повреждению сохранившихся митохондрий и гибели клетки. Очевидно, что репарационные процессы эффективно могут протекать в энергетически состоятельных клетках, контролирующей целостность мембранных структур. Таким образом, энергетическая система клеток оказалась неразрывно связанной с её антиоксидантной системой.

По мере развития патологических состояний замедляется скорость репарационных процессов, что ведёт к переходу заболевания в хроническую фазу. В таких условиях в клетках постепенно увеличивается энергетический дефицит. Это предполагает кардинальное изменение схемы лечения. Так на ранних стадиях болезни, когда энергетика клетки не сильно страдает, антиоксидантная терапия будет эффективной мерой лечения. При наступлении энергетического кризиса антиоксиданты мало эффективны и необходимы срочные меры по реанимации клеточной энергетики.

В данной работе мы рассматриваем некоторые механизмы формирования болезни и преждевременного старения, что поможет читателю самостоятельно выбрать наиболее приемлемую для него линию поведения.

Современный человек живёт меньше, чем это отпущено ему Творцом. Многие ошибаются, сваливая всю вину на ухудшающуюся экологическую обстановку в мире. Пока можно с уверенностью утверждать, что основной вклад в преждевременный уход из жизни вносит сам человек. В этом убеждают результаты медицинской статистики по устойчивому увеличению средней продолжительности жизни в тех странах, правительства которых проявляют реальную заботу о социальном благополучии своих граждан. Проводимые в национальных масштабах компании за здоровый образ жизни дают обнадеживающие результаты. Однако, не надо быть очень проницательным, чтобы не видеть растущую угрозу от результатов сознательной человеческой деятельности на окружающую среду.

Человек подвергается негативным воздействиям со стороны самых разнообразных факторов, часть из которых он сознательно для себя выбрал. Ответ клетки на действие стрессовых факторов может быть представлен в виде замкнутого цикла (рис).



Рис. Реакция клетки на воздействие патогенных факторов

Подобная схема отражает алгоритм ответа клетки на различные раздражители. Обычным состоянием клетки в норме является состояние

гомеостаза. В подобном состоянии любая делящаяся клетка может сохранить способность для деления, определяемого размером теломеры в ДНК. Возможно, это будет соответствовать возрасту наших праотцев, упоминаемому в Библии. Однако такой сценарий возможен в идеальных условиях. Такие условия пока удалось воспроизвести только при выращивании клеточных культур в искусственных условиях. В реальной жизни человек оказывается постоянно в стрессовых условиях. На уровне клетки действие стресса проявляется в нарушении клеточного гомеостаза. В активированном состоянии метаболизм клетки отличается от нормального состояния, в первую очередь, более интенсивным синтезом свободных радикалов. Это неизбежно приводит к локальному повышению концентрации активных форм кислорода и, как следствие, к повреждению отдельных элементов клеточных структур. Подобные изменения являются сигналом для запуска механизмов адаптации, призванных согласовать метаболизм клетки с новыми условиями её существования. Одним из элементов указанной программы является включение энергоёмких механизмов репарации. По мере расходования внутриклеточных макроэргов активируются клеточные энергопродуцирующие системы, что благоприятствует завершению восстановления поврежденных участков клетки. Таким образом, наличие антиоксидантной системы снижает уровень клеточных повреждений, что способствует более быстрому и полному завершению репарационных процессов и восстановлению исходного клеточного гомеостаза.

На физиологическом уровне это соответствует периоду развития организма без выраженных тенденций старения. Иная ситуация возникает после достижения репродуктивного возраста. С этого периода размеры стрессовых повреждений клеточных структур увеличиваются, что ведёт к росту нагрузки на репарационные системы. В жизни, часто возникают ситуации, когда клетка с незавершенным репарационным циклом оказываются под воздействием очередного стресса. С возрастом объём незавершенных репарационных работ в каждом цикле активации клетки увеличивается. На физиологическом уровне это проявляется в ускоренном старении организма.

Существующие в природе циклы, реализуемые на уровне клетки по образному восприятию В.М. Дильмана [2], напоминают маятник работающих часов. Отклонение маятника в одну сторону, олицетворяет повреждение клетки, в другую, означает полную репарацию всех поврежденных участков.

С возрастом амплитуда колебаний маятника начинает уменьшаться из-за возникающих проблем с полнотой восстановления поврежденных участков, что сопровождается замедлением хода «больших биологических часов», а со временем и их остановкой.

Проблема сохранения здоровья и продления сроков полноценной жизни, зачастую отодвигает на задний план все остальные жизненно важные проблемы. Именно в это время возникает вопрос, какие системы организм, начинают сдавать первыми, в результате чего вся система начинает давать сбои. Ответ на поставленный вопрос, обычно мы получаем от лечащего врача, который указывают нам на больной орган, оказавшийся по той или иной причине слабым звеном в единой системе организма. Однако пациенту часто хотелось бы понять внутренние причины появления болезни, узнать свои слабые звенья, повреждение которых и вызывает болезнь. Конкретный ответ вне сомнения, связан с рассмотрением подобной проблемы на молекулярном уровне.

На наш взгляд, на уровне клетки существуют три тесно связанные между собой системы, от взаимодействия которых зависит здоровье человека. Первая система функционирует на уровне клеточных структур, влияющих на изменение клеточного гомеостаза, вторая связана с механизмами, ограничивающими повреждение клетки при её активации, а третья система направлена на восстановление поврежденных участков и внутриклеточного гомеостаза.

Анализируя вышесказанное можно заключить, что первой ключевой системой, оказывающей непосредственное воздействие на здоровье и долголетие человека, является мембранная структура клеток, её химический состав, микровязкость, величина мембранного потенциала, наличие достаточного числа клеточных рецепторов. Разумеется, все перечисленные параметры оказываются чувствительными к числу, силе и продолжительности стрессовых нагрузок. В этом случае первоочередной задачей является исключение по возможности воздействия на организм сильных и продолжительных стрессовых факторов типа зависти, злобы, ревности, продолжительного пребывания в условиях высоких или низких температур, а также отказ от большинства вредных привычек. Сказанное не означает необходимости полного устранения всех стрессов. Организму необходимо испытывать стрессы, но степень их воздействия на ткани должна быть дозированной. Небольшие стрессы оказывают на организм общеукрепляющее действие (закаливание, парные или финские бани, хождение босиком и т.д.), однако сильные стрессы, как правило, заканчиваются необратимыми повреждениями клеточных структур, которые постепенно переводят организм на все более низкий адаптационный уровень.

Второй ключевой клеточной системой, оказывающей влияние на сохранение здоровья, является система, ограничивающая повреждение клеток в период их активации. В её основе лежит равновесное взаимодействие прооксидантной и антиоксидантной системы. Нарушение баланса между обеими системами в пользу синтеза активных форм кислорода, означает болезнь и ускорение старения. А сбалансированное питание с употреблением свежих овощей и фруктов, способствует сохранению здоровья. Следует помнить, что потребность в витаминах растет с возрастом.

Однако их передозировка, особенно витаминов А и Е, столь же опасна, как и их дефицит.

Третья и, вероятно, важнейшая система, особенно сильно сказывающаяся на продолжении жизни человека, является энерго-продуцирующая система. С возрастом энергетический запрос со стороны клетки растет, а энергопродуцирующие её функции падают. Следует помнить, что двигательная активность, тренировка основных групп мышц и сбалансированное питание способствует более эффективной доставке в ткани кислорода и продуктов питания, повышает энергетику клетки и, как следствие, ускоряет процессы репарации.

Три вышеперечисленные клеточные системы взаимосвязаны и образуют единую клеточную регуляторную систему циклического типа. Знание принципов её работы позволяет каждому заинтересованному человеку выработать для себя определенные правила поведения. Именно поведенческая адаптация будет способствовать сохранению физико-химических параметров клеточных мембран (исключение воздействия сильных и продолжительных стрессов, пересмотр своих моральных позиций и т.д.), обеспечивать необходимый уровень антиоксидантов (диета, витамины) и сохранять энергопродуцирующие функции клеток (физические нагрузки, соответствующие возрасту). Следует считать, что по мере развития патологии или старения организма происходит последовательное повреждение клеточных структур в следующем порядке: истощение антиоксидантной системы → повреждение биомембран → появление энергодефицитного состояния [3].

Данную последовательность происходящих событий на клеточном уровне целесообразно учитывать при разработке и внедрении различных оздоровительных систем и терапевтической поддержке.

Цитируемая литература.

1. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Успехи химии, 1985, т. 54, №9, с. 1540–1558.
2. Дильман В.М. Четыре модели медицины. – Л.: Медицина 1987, с. 9–22.
3. Медведев Ю.В., Толстой А.Д. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма. – М.: ООО «Тера – Календер и Промоушн» 2000, 232 С.